

27
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 7 Novembre 1900, à 1 heure

PAR

Abel LIRON

ÉTUDE

CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

SUR

L'ASPIRINE

(Acide acétylsalicylique)

PRÉSIDENT : M. LANDOUZY, professeur.

JUGES. { MM. GAUCHER, professeur.
ANDRÉ,
DESGREZ, { agrégés.

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—
1900

27

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 7 Novembre 1900, à 1 heure

PAR

Abel LIRON

ÉTUDE

CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET CLINIQUE

SUR

L'ASPIRINE

(Acide acétylsalicylique)

PRÉSIDENT : M. LANDOUZY, professeur.

JUGES. { MM. GAUCHER, professeur.
ANDRÉ,
DESGREZ, } agrégés.



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—
1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen	M. BROUARDEL
	Professeurs	MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHEL.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale		{ HUTINEL.
		{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique		CORNIL.
Histologie		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils		BERGER.
Pharmacologie et Matière médicale		POUCHET.
Thérapeutique		LANDOUZY.
Hygiène		PROUST.
Médecine légale		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		BRISSAUD.
Pathologie expérimentale et comparée		CHANTEMESSE.
		{ N.
Clinique médicale		{ JACCOUD.
		{ HAYEM.
		{ DIEULAFOY.
		{ GRANCHER.
Maladies des enfants		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux		{ TERRIER.
		{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale		{ LE DENTU.
		{ TILLAUD.
Clinique ophtalmologique		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Clinique d'accouchement		{ BUDIN.
		{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ	LEJARS.	THIROLOIX.
ACHARD.	DUPRE.	LEPAGE.	THOINOT.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	VAQUEZ.
ANDRE.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VARNIER.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENETRIER.	WALLICH.
BROCA (AUG.).	TOURETTE.	MERY.	WALTHER.
BROCA (ANDRÉ).	HARTMANN.	ROGER.	WIDAL.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WURTZ.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	
PIERRE DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1793, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE /
MONSIEUR LE PROFESSEUR LANDOUZY

MÉDECIN DE L'HÔPITAL LAENNEC
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

AVANT-PROPOS

Nous avons choisi comme sujet de notre thèse l'étude d'un médicament nouveau. C'est l'acide acétylsalicylique connu sous le nom vulgaire d'aspirine. Il y a environ un an que ce médicament fut introduit dans la thérapeutique et expérimenté en Allemagne. Il donna des résultats très satisfaisants, surtout dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

En France on s'en occupa quelque peu, mais les expérimentateurs ne sont guère sortis du domaine de la physiologie, aussi ne possède-t-on qu'un petit nombre d'observations cliniques.

Nous nous sommes efforcé dans ce modeste travail de résumer tous les faits jusqu'à présent acquis.

Cette étude comprendra trois parties :

Dans la première nous ferons l'historique physique et chimique du médicament.

Dans la seconde nous traiterons de sa physiologie.

En dernier lieu, nous aborderons la partie clinique. Comme complément nous citerons quelques observations et indiquerons les formes sous lesquelles nous avons administré ce nouveau produit. Nous considérons l'aspirine

comme un médicament précieux. Nous serons heureux d'avoir contribué à faire connaître ce nouvel agent, découvert et expérimenté par nos voisins, et nous espérons qu'il gardera une place durable dans l'arsenal de la thérapeutique.

Avant de nous engager dans notre sujet, nous tenons à remercier bien sincèrement tous ceux à qui nous devons un témoignage de reconnaissance.

Qu'il nous soit permis de remercier tout particulièrement M. le D^r BESANÇON qui nous a témoigné le plus vif intérêt et a bien voulu nous aider de ses conseils et de son expérience.

Nous adressons ici nos remerciements à tous ceux qui nous ont guidé dans le cours de nos études médicales, à nos maîtres dans les Hôpitaux, et en particulier à M. le D^r SIREDEY qui nous initia aux premiers mystères de la clinique.

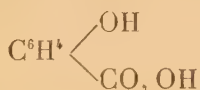
A M. le D^r PAULESCO, qui nous a fait suivre plusieurs malades traités par l'aspirine, nous tenons à témoigner notre bien sincère gratitude, ainsi qu'à M. le D^r LANCE-REAUX, qui nous a accueilli à l'hôpital du Perpétuel-Secours et nous a autorisé à publier des observations de son service.

Que notre président de thèse, M. le Professeur LANDOUZY, veuille bien agréer l'expression de notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous fait.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'ASPIRINE

Avant d'aborder l'étude de ce dérivé de l'acide salicylique, nous dirons quelques mots sur la constitution de cet acide, sur ses propriétés et ses réactions.

L'acide salicylique est un acide aromatique doué à la fois des propriétés acides et phénoliques. Il a pour formule :



dans laquelle OH représente la fonction phénolique et CO, OH la fonction acide.

Cet oxyacide peut former avec les radicaux alcooliques soit des éthers sels, soit des éthers oxydes, soit des corps à la fois éthers sels et éthers oxydes, suivant que la substitution porte sur l'hydrogène de la fonction acide ou sur l'hydrogène de la fonction phénolique.

Les éthers oxydes ne se colorent plus par le perchlorure de fer ; les éthers sels, au contraire, réagissent encore, la fonction phénolique étant libre.

Préparation. — On prépare l'acide salicylique par la méthode de Kolbe ; dans une cornue de métal on mélange

avec un peu d'eau, molécules égales de phénol et d'hydrate de soude ; on chauffe à 200°-250° et l'on fait arriver dans la cornue un courant d'acide carbonique sec tant qu'il distille du phénol. Le produit de la réaction, consistant en salicylate sodique $C^6H^4(ONa)(CO^2Na)$ est repris par l'eau et la liqueur est traitée par un excès d'acide chlorhydrique ; l'acide salicylique se précipite ; on le purifie par distillation à 170° dans de la vapeur d'eau surchauffée.



Propriétés. — L'acide salicylique cristallise en longues aiguilles aplaties, solubles dans 500 parties d'eau à 15° et dans 12 à 15 parties à 100°. Il est très soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'essence de pétrole, l'éther. Celui-ci l'enlève même à ses solutions aqueuses. Il fond à 155°. Surchauffé, il se dédouble en phénol et acide carbonique.

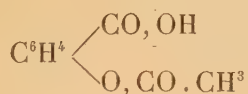
En solution aqueuse, il se colore en beau violet par les sels ferriques étendus. Cette réaction est caractéristique.

Il existe deux isomères de l'acide salicylique, l'acide méthoxybenzoïque et l'acide paroxybenzoïque. Ils ne se colorent pas par les sels de fer.

ASPIRINE

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, prend naissance lorsqu'on fait agir l'anhydride acétique ($[C^2H^3O]_2O$) sur

l'acide salicylique ($C^6H^4[OH]COOH$). Elle a pour formule chimique :



dans laquelle le radical acétyl $COCH^3$ s'est substitué à l'H phénolique de l'acide salicylique.

Elle forme des cristaux blancs, en fines aiguilles, fusibles à 135° , solubles dans la proportion de 1 pour 100 dans l'eau à 37° , très solubles dans l'alcool et l'éther. La solution s'opère aisément dans les liquides organiques habituellement employés. Les acides ne la décomposent pas et elle ne donne pas de coloration bleue en présence du perchlorure de fer. Par contre, elle se dissout facilement dans les alcalis dilués. Ceux-ci la décomposent rapidement en ses éléments constituants. On peut se rendre compte de cette différence des réactions en comparant le temps nécessaire à l'apparition de la réaction avec le perchlorure de fer et son intensité, dans une solution d'acide aspirique dans l'acide chlorhydrique à 0,2 pour 100, suc gastrique, d'une part, et d'aspirinate de sodium dans le carbonate de sodium à 1 pour 100, suc intestinal, d'autre part. Ce n'est qu'après un séjour de 3 heures dans une étuve à 37° que se montre nettement la couleur violette de cette réaction, dans un mélange préparé en diluant une solution de 1 gramme d'acide aspirique dans 10 grammes d'alcool avec suffisamment d'eau distillée pour porter le volume à 100 centimètres cubes. Si, au contraire, on neutralise une solution de 1 gramme d'aspirine dans

5 centimètres cubes d'alcool avec de la soude caustique jusqu'à apparition de la coloration rouge de la phénolphtaléine, et si on complète le volume jusqu'à 100 centimètres cubes avec une solution de carbonate de sodium à 1 pour 100, la réaction avec le perchlorure de fer se produit déjà après 10 minutes, sans qu'il soit nécessaire d'élever la température du mélange au-dessus de celle du milieu ambiant.

Pour obtenir la réaction, on ajoute, après neutralisation du mélange, un excès de solution de perchlorure de fer; ce n'est qu'après précipitation complète de l'acide aspirique, sous forme de sel de fer peu soluble, que l'acide salicylique resté en solution se colore en violet avec l'excès de chlorure ferrique.

A la suite d'expériences entreprises sur ce sujet et dans le détail desquelles nous n'avons pas à entrer, le P^r Dreser est arrivé à un résultat plus précis. Il ressort de ses recherches que la saponification en milieu acide à 37° se fait avec une constante $K = 0,00035$, tandis qu'en milieu alcalin et à température ordinaire $K = 0,025$.

L'acide chlorhydrique ne décompose en 210 minutes que 0^{sr},0672 d'acide aspirique; l'alcali par contre en saponifie en 2 minutes 0^{sr},396.

La quantité d'acide aspirique décomposée en milieu acide en deux minutes est donc d'après la même formule, pour $K = 0^{sr},0007$, la 565^e partie seulement de la quantité décomposée par l'alcali.

Expérimentant de même avec quelques autres composés salicyliques, tels que les acides butiryle et valéryle salicylique, Dreser constata que, tandis que l'aspirine était

déjà complètement décomposée après 30 minutes de réaction à 37°, les deux autres acides donnaient encore après plusieurs heures, avec le perchlorure de fer, après neutralisation, un précipité d'acides non décomposés.

De toutes ces recherches nous pouvons dès à présent tirer cette conclusion, très importante au point de vue clinique, à savoir que l'aspirine, contrairement à l'acide salicylique et à la plupart de ses composés, n'attaque pas l'estomac, milieu acide, qu'elle le traverse sans se décomposer, et qu'elle ne se scinde en ses éléments constitutants qu'en présence du contenu alcalin de l'intestin.

DE L'ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ASPIRINE

Nous venons de passer en revue les propriétés physiques et chimiques de l'aspirine. Le P^r Dreser a fait de ses propriétés physiologiques une étude magistrale et c'est lui surtout que nous prendrons pour guide dans ce chapitre.

Absorption et élimination. — L'aspirine, comme il était aisé de le prévoir, se comporte dans le métabolisme organique d'une façon toute adéquate à la facilité avec laquelle elle se saponifie. Expérimentant sur lui-même, Dreser constata que déjà vingt-deux minutes après ingestion de 1 gramme d'acide aspirique, il pouvait obtenir dans son urine la réaction violette de l'acide salicylique avec le chlorure ferrique. Une séparation partielle du groupe acétylique s'était donc déjà produite. Restait à savoir si de l'acide aspirique non décomposé avait été éliminé avec l'urine. Pour cela l'urine fut précipitée avec du chlorure ferrique ; le précipité contenant des phosphates fut filtré, lavé avec une solution de chlorure ferrique jusqu'à ce que le filtrat ne présentât plus de coloration violette. Les acétylsalicylates, de même que les benzoates et hippurates alcalins, donnent un précipité couleur isabelle avec le perchlorure de fer : la limite de précipitation est aux environs d'une dilution de 1 sur 400. Le précipité jaune brunâtre obtenu fut bouilli avec de la soude caus-

tique ; l'aspirine qui aurait pu être précipitée par le fer devait par ce moyen régénérer de l'acide salicylique ; après filtration, on devait pouvoir déceler facilement, dans le filtrat alcalin neutralisé, l'acide salicylique libéré. Comme ce ne fut jamais le cas, il faut en conclure qu'il n'était passé dans l'urine qu'une quantité d'acide aspirique qui n'était plus précipitable par le chlorure ferrique. Si l'acide aspirique s'était accouplé avec le glycocolle, on l'aurait dû retrouver dans le précipité de l'urine avec le Fe_2Cl_6 , et, par ébullition, avec NaOH , le groupe acétylique se serait également séparé du phénolhydroxyle, de façon à permettre la réaction violette de l'acide salicylique avec le Fe_2Cl_6 .

L'élimination de l'acide aspirique était terminée douze heures après l'ingestion, à en juger d'après la disparition de la réaction de l'acide salicylique dans l'urine. Une partie assez considérable de l'acide aspirique ingéré est, après résorption et saponification, éliminé en combinaison avec de l'azote, sous forme d'acide salicylurique, ou d'un produit encore plus compliqué tel que l'a décrit Lesnick. En comparant en effet la teneur en azote des substances extraites de l'urine par l'éther acétique, après et avant l'ingestion aspirique, on trouve une croissance rapide allant de $4^{\text{mg}},48$ d'azote jusqu'à $21^{\text{mg}},1$. Cette augmentation ne peut être due qu'au produit azoté de transformation de l'acide salicylique dans l'organisme.

Le Dr Filippi, dans une communication faite à l'Académie de médecine et de physique de Florence, le 11 janvier 1900, fait une étude pharmacologique comparée du salicylate de soude et de l'aspirine au double point de vue de la rapidité d'absorption et de la durée de l'élimination.

Expérimentant sur des grenouilles, il rechercha si la réaction de l'acide salicylique pouvait s'obtenir premièrement chez les animaux qui avaient reçu par la bouche une solution de salicylate de soude ou chez ceux qui avaient reçu de l'aspirine. Cette recherche porta toujours sur la synovie, comme l'avait fait avant lui le P^r Gaglio, et la quantité introduite dans l'estomac au moyen d'une sonde, fut toujours de 10 centigrammes aussi bien de salicylate que d'aspirine. Chaque fois, en traitant la synovie par le perchlorure de fer, la coloration violette caractéristique de l'acide salicylique fut obtenue d'une façon très nette.

Voici groupés dans les tableaux suivants les résultats obtenus par le D^r Filippi :

INJECTION DE SALICYLATE DE SOUDE DANS L'ESTOMAC DE LA GRENOUILLE

Grenouille I	Grenouille II	Grenouille III	Grenouille IV
La réaction de l'acide salicylique a apparu dans la synovie au bout de minutes :			
23'	21'	22'	24'

En moyenne au bout de 22 minutes.

INJECTION DE L'ASPIRINE DANS L'ESTOMAC DE LA GRENOUILLE

G.1	G.2	G.3	G.4	G.5	G.6	G.7	G.8	G.9	G.10	G.11	G.12
La réaction de l'acide salicylique a apparu dans la synovie au bout de minutes :											
28'	26'	29'	25'	31'	30'	28'	24'	26'	27'	28'	31'

En moyenne au bout de 28 minutes.

En jetant un regard sur ces tableaux on constate évidemment une petite différence au sujet de la rapidité d'absorption : quant à la durée d'élimination, le Dr Filippi affirme avoir eu une réaction sur une grenouille tuée depuis 24 heures. Les recherches les plus exactes et les plus démonstratives ont été faites sur des lapins.

Le but de cette seconde série de recherches était de déterminer, avec la plus grande exactitude possible, au bout de combien de temps après l'administration de l'aspirine, on pouvait voir la réaction de l'acide salicylique, soit dans l'urine, soit dans la synovie.

La quantité d'aspirine adoptée fut toujours de 3 grammes en suspension dans un peu d'eau et toujours administrée par la bouche à l'aide d'une sonde.

Quant à la réaction, dans beaucoup d'expériences, il suffisait déjà de mettre une goutte de solution diluée de chlorure de fer dans la cavité articulaire, humectée auparavant avec une légère solution d'acide chlorhydrique, pour obtenir la coloration violette ; d'autres fois il a été nécessaire d'extraire le liquide synovial au moyen d'éther toujours préalablement acidifié.

J'ai obtenu, dit le Dr Filippi, la réaction manifeste de l'acide salicylique dans la synovie après une heure chez des animaux qui avaient reçu l'aspirine par la bouche ; dans l'urine, celle-ci se conserve d'une façon extraordinairement longue. L'expérience suivante vaut pour toutes :

21 déc. 15 heures (1). — Introduction dans l'estomac d'un

(1) N. B. — En Italie, les jours sont divisés en 24 heures et non en 2 fois 12 heures comme en France.

lapin gris brun de 3 grammes d'aspirine en suspension dans un peu d'eau.

22 *déc.* 9 *h.* — Réaction très évidente dans l'urine de la nuit.

— 12 *h.* 1/2. — Réaction très évidente.

— 17 *h.* — Réaction très évidente.

23 *déc.* 9 *h.* — Réaction évidente dans l'urine de la nuit.

— 13 *h.* — Réaction évidente.

— 21 *h.* — Réaction évidente.

24 *déc.* 9 *h.* — Réaction évidente dans l'urine de la nuit.

— 14 *h.* — Réaction faible, mais bien visible.

— 20 *h.* — Réaction faible, mais bien visible.

25 *déc.* 9 *h.* — Toute réaction manque.

Dans cette expérience, ajoute-t-il, ainsi que dans d'autres semblables, j'ai eu une réaction de l'acide salicylique dans l'urine 77 heures après l'administration de l'aspirine; un tel résultat est très intéressant en le comparant au salicylate de soude, lequel après 48 heures est complètement éliminé. D'ailleurs, l'effet d'un médicament dépend dans la plus grande partie des cas de la durée de son séjour dans l'organisme.

Poursuivant ses expériences, le D^r Filippi voulut vérifier si on pourrait aussi trouver l'acide salicylique dans la synovie longtemps après l'administration de l'aspirine. L'expérience suivante est très significative à cet égard.

25 *déc.* 9 *h.* — Introduction, au moyen d'une sonde dans l'estomac d'un lapin gris brun, de 3 grammes d'aspirine en suspension dans un peu d'eau.

Pendant tout le jour suivant la réaction de l'acide salicylique se maintient très évidente dans l'urine.

Le 25 *déc.*, à 15 *h.* — 54 heures après l'administration de l'aspirine, la réaction de l'acide salicylique dans l'urine étant toujours évidente, on tua le lapin, en le saignant.

Une fois toutes les articulations ouvertes, écrit le D^r Filippi,

je recueillis avec une pipette fine 5 gouttes de synovie, que j'acidifiai avec 3 gouttes d'une solution d'acide chlorhydrique très diluée et je mélangeai le tout avec de l'éther. Après l'évaporation de l'éther, je repris le résidu avec de l'eau distillée et j'ajoutai quelques gouttes de perchlorure de fer dilué : immédiatement apparut une intense coloration violette pareille à la réaction qui se serait produite sur une solution diluée de salicylate de soude.

Fait intéressant à noter, l'urine de la dernière heure, traitée de la même façon et avec le même réactif, avait donné une réaction plus légère que celle donnée par la synovie. On peut en conclure que la préparation salicylée a une tendance très marquée à s'éliminer de préférence par la surface articulaire. L'expérience prouve en outre qu'il se fait dans les articulations une véritable accumulation de l'acide salicylique, favorable pour la cure du rhumatisme articulaire aigu. Or, comme cet effet se produit par une seule administration d'aspirine et qu'il dure plusieurs heures, il n'est pas nécessaire, en raison de cette longue durée d'action, d'administrer l'aspirine aussi souvent en un jour qu'on le fait habituellement pour le salicylate de soude.

De ces expériences il résulte :

1° Que l'aspirine administrée par la bouche s'élimine plus lentement que le salicylate de soude tant par l'urine que par la synovie ;

2° Que la durée de son élimination est plus longue et plus intense par la synovie que par l'urine.

Libération de l'acide salicylique dans l'estomac. — La libération d'acide salicylique dans l'estomac après l'administration de l'aspirine a été très soigneusement étudiée

par Wohlgemuth et après lui par le Dr américain Flöckinger. Dans le but d'étudier la mise en liberté de l'acide salicylique dans l'estomac, ce dernier fit une série d'expériences avec des cochons d'Inde. Trois animaux pesant chacun 2 kilogrammes reçurent individuellement 0^{sr},5 d'aspirine en même temps. Le premier animal fut tué au bout de 35 minutes et le liquide enlevé de l'estomac, aussi bien que de l'intestin, fut examiné. Le résultat fut que, dans le suc gastrique, une très légère réaction put être constatée alors que dans le liquide intestinal la réaction était très intense, de telle façon que la solution de chlorure de fer produisit une forte couleur violette. Cette expérience montre d'une façon évidente que la dissolution de la préparation a d'abord lieu dans le liquide intestinal. D'autre part on doit remarquer que la décomposition de la préparation dans l'intestin a lieu en quelques minutes. La légère réaction donnée par le suc gastrique prouve en outre qu'une très petite quantité d'aspirine est décomposée dans l'estomac au bout de deux heures. Normalement cette faible quantité d'acide libéré est incapable de provoquer un trouble quelconque de l'estomac. Le troisième animal qui servait d'expérience fut tué après trois heures et les liquides gastrique et intestinal furent examinés. La réaction dans le suc gastrique fut très faible, si faible que plusieurs essais durent être faits pour la rendre visible. Dans le liquide intestinal la réaction fut très nette, bien que moins marquée que chez l'animal tué au bout de deux heures, preuve que la préparation décomposée était déjà partiellement passée dans le sang.

Influence de l'aspirine sur les échanges nutritifs. —

L'acide aspirique a sur les échanges nutritifs la même action que l'acide salicylique ; comme lui, il augmente la quantité d'acide urique excrétée en vingt-quatre heures. Tandis que, dans des conditions d'alimentation aussi uniformes que possible, pendant les dernières vingt-quatre heures avant l'ingestion d'aspirine, la quantité d'acide urique excrétée comportait 0^{gr},875, celle-ci monta, les quarante-huit heures suivantes, pendant lesquelles il fut pris chaque jour 2^{gr},2 d'acide aspirique à 1^{gr},084 le premier jour, à 1^{gr},125 le second.

Influence sur les vaisseaux et sur le cœur. — Ni le salicylate, ni l'aspirinate de sodium n'ont d'action marquée sur la température chez le lapin normal. Les 2 sels ne produisent pas de constriction vasculaire, comme le prouvèrent plusieurs essais de circulation artificielle faits sur la grenouille, immédiatement après décapitation et destruction de la moelle épinière. Il y a plutôt tendance à dilatation.

Il était plus intéressant d'étudier, au moyen de l'appareil de Williams, l'action des deux substances sur le cœur de grenouille isolé. C'est ce que fit le P^r Dreser. Il mesura les changements de volume du poulx (P) à différentes élévations de surcharge (H) en partant de 0 centimètre. En multipliant les valeurs de P avec celles de H, on obtient le travail fourni par le cœur pour chaque surcharge : $A = H \times P$.

Dans une publication antérieure sur le travail du cœur et les poisons cardiaques, Dreser avait démontré que la

courbe du travail cardiaque atteint son maximum justement à la moitié de l'élévation de surcharge qui correspond à la force absolue du cœur.

Il n'est donc pas nécessaire de déterminer directement la force absolue du muscle cardiaque : on l'obtient simplement en doublant l'élévation à laquelle on obtient le maximum de travail. On évite ainsi toute distension et déchirure des faisceaux musculaires du cœur.

Observation normale. Charge optimum : 25 centimètres.

H (élévation de surcharge)	P (volume du pouls)	A (travail du cœur) = $H \times P$
—	—	—
0 centimètre	11 divisions	0
10 centimètres	8,8 —	88
20 —	7,7 —	154
30 —	5 —	150

Observation après addition à la solution nutritive de 0,2 pour 100 de salicylate de sodium.

H (élévation de surcharge)	P (volume du pouls)	A (travail du cœur) = $H \times P$
—	—	—
0 centimètre	7,7 divisions	0
10 centimètres	6,1 —	61
20 —	4,4 —	88
25 —	3,4 —	85
30 —	2,5 —	75

Le travail du cœur est donc réduit par le salicylaté de sodium, surtout par diminution de volume du pouls. Comme l'élévation de surcharge pour le maximum de travail reste normale (20 centimètres), la force absolue du cœur n'est donc pas modifiée.

Essai avec l'aspirinate de sodium en solution équimoléculaire : 0,25 pour 100.

Observation normale. Charge optimum : 25 centimètres.

H (élévation de surcharge)	P (volume du pouls)	A (travail du cœur) = $H \times P$
0 centimètre	9,1 divisions	0
10 centimètres	7,5 —	75
20 —	5,4 —	108
25 —	4,0 —	100
30 —	3,1 —	93

Observation avec l'aspirinate de sodium à 0,25 pour 100.

H (élévation de surcharge)	P (volume du pouls)	A (travail du cœur) = $H \times P$
0 centimètre	10,1 divisions	0
10 centimètres	8,2 —	82
20 —	6,0 —	120
25 —	4,8 —	120
30 —	3,5 —	93

A l'encontre du salicylate de sodium, l'aspirinate élève le travail du cœur par augmentation du volume du pouls ; la force absolue du cœur augmente d'une façon assez faible, comme on peut conclure du fait que le maximum de travail 120, observé à 20 centimètres de surcharge, persiste encore à 25 centimètres. La colonne sanguine correspond à la force absolue du cœur :

$$22^{\text{cm}},5 = 45 \text{ centimètres ;}$$

alors que, normale, elle n'était plus que de 40 centimètres.

Pouvoir toxique de l'aspirine. — Dreser compara la toxicité de l'aspirinate et du salicylate de sodium. Des essais comparatifs faits avec ces deux sels sur des animaux

à sang froid prouvèrent clairement que l'aspirinate est moins toxique que le salicylate.

Un petit poisson placé dans une solution à 2 pour 100 de salicylate de sodium fut si rapidement paralysé, qu'il se coucha déjà sur le flanc après 4 minutes ; dans une solution équimoléculaire d'aspirinate à 2,5 pour 100, il fallut 20 minutes pour qu'il se trouvât dans le même état.

Plus caractéristique encore est la différence de temps que mettent les deux solutions pour agir sur la grenouille. De deux grenouilles temporaria, récemment capturées, l'une reçut 0^{gr},05 de salicylate de sodium et mourut après 3 heures 5, tandis que l'autre, qui reçut 0^{gr},063 d'aspirinate, ne présenta encore aucun symptôme sérieux après 4 heures ; après 5 heures seulement, il se montra un ralentissement respiratoire ; une heure et demie plus tard, la respiration était pour ainsi dire arrêtée ; la circulation dans la membrane interdigitale était encore bonne pourtant. Après 7 heures 20, la grenouille ne présentait plus aucun signe de vie.

On voit que l'action toxique se développe beaucoup plus lentement avec l'aspirine ; elle conduit cependant tout aussi sûrement à la mort que la dose équimoléculaire mortelle de salicylate de sodium.

L'acide aspirique ne se décompose que lentement à la basse température des animaux à sang froid : c'est là la cause du long stade d'immunité apparente observé chez les grenouilles ; l'acide aspirique lui-même n'est pas un poison protoplasmique et nervin comme l'acide salicylique.

La saponification se fait beaucoup plus rapidement à la température des animaux à sang chaud. Il résulte des

expériences du D^r américain Flœckinger, que la dose mortelle pour le cochon d'Inde est de 1^{er},5 par kilogramme. La mort suivit la paralysie du cœur et les phénomènes pathologiques furent les mêmes que ceux observés après l'administration du salicylate de soude. Au commencement il y eut accroissement de la fréquence du pouls et diminution de la pression sanguine, la respiration devint superficielle, elle devint alternativement rapide et lente et la cessation complète survint au bout de peu de temps. Les effets toxiques sont les mêmes que ceux observés pour l'acide salicylique. Oltramore, dans ses expériences pharmacologiques sur les préparations de l'acide salicylique, remarque que la mort était causée par la paralysie cardiaque. Après la mort on trouva une hyperémie marquée des organes abdominaux. La muqueuse du duodénum et du petit intestin était fortement hyperémique et il y avait à certains endroits trace d'ecchymoses. Les reins étaient aussi très hyperémiques. L'urine contenait de l'albumine qui fut facilement trouvée avec l'épreuve de Heller.

Expérimentant sur lui-même, le D^r Flœckinger s'administra 5 grammes d'aspirine sans éprouver autre chose qu'un mal de tête et des bourdonnements d'oreilles. Une seconde dose de 4 grammes au bout d'une heure produisit un accroissement de la fréquence du pouls, une diminution de la température et des éclairs devant les yeux. Au bout de 35 minutes, ces symptômes disparurent et firent place à un violent mal de tête; le mal de tête et les bourdonnements d'oreilles persistèrent pendant environ 16 heures et une transpiration profuse leur succéda. Il fut possible de constater l'acide salicylique sous forme d'acide

salicylurique dans l'urine 50 heures après l'administration de l'aspirine. Il ne se développa aucun exanthème pendant son usage prolongé.

Action sur la muqueuse gastrique. — L'acide salicylique a une action irritante et légèrement caustique sur la muqueuse gastrique. Pour pouvoir comparer à ce sujet l'acide aspirique avec l'acide salicylique, Dreser se servit avec avantage des nageoires translucides des petits poissons. Mais au lieu de mettre les poissons directement dans une solution de sel à étudier, ce qui eût inutilement compliqué l'observation par l'irritation des branchies et l'empoisonnement général dû à la résorption du produit par les branchies, Dreser préféra immobiliser le poisson au moyen d'une bande de toile étroite, dont il l'enveloppa et le laissa respirer artificiellement en faisant couler de l'eau fraîche sur les branchies, à l'aide d'un siphon, dont l'extrémité lui était assujettie dans le gosier.

La nageoire caudale du poisson, qui dépassait la planchette sur laquelle il était fixé, pouvait être plongée isolément dans une solution à examiner. De cette façon, Dreser put observer la différence existant entre l'acide aspirique et l'acide salicylique, déjà après une minute de réaction. La nageoire plongée dans une solution de 0,3 pour 400 d'acide salicylique était devenue manifestement plus opaque que celle plongée dans une solution de concentration équimoléculaire d'acide aspirique à 0,392 pour 400. Comme les sels alcalins de ces deux acides sont dépourvus de cette action irritante, il était naturel d'admettre que cette causticité était due aux ions acides. Cependant une

nageoire de poisson plongée dans une solution diluée équivalente d'acide chlorhydrique resta parfaitement translucide, alors que celle soumise à l'action de l'acide salicylique devint tout opaque. Quoique l'acide chlorhydrique se dissocie beaucoup plus énergiquement que l'acide salicylique, il ne produit pas cette action irritante spécifique; on ne peut donc pas attribuer celle-ci aux ions d'hydrogène de l'acide salicylique; de plus, comme la dissociation de l'acide atteint son maximum à l'état de sel de sodium, et que ce sel n'est pas caustique, il est évident

que ce ne sont pas les ions salicyliques $C^6H^4 \begin{cases} \text{COO} \\ \text{OH} \end{cases}$ non

plus; il est probable que c'est la partie d'acide salicylique non dissociée qui a cette action irritante. La substitution d'un radical acétyle à l'hydrogène du groupe phénolhydroxyle libre de l'acide salicylique n'est pas la cause non plus de la différence de causticité des deux acides, car une solution équimoléculaire de gaïacol est dépourvue de toute action locale. De plus, l'acide benzoïque, qui n'a pas de phénolhydroxyle, irrite plus que l'acide salicylique. Le phénolhydroxyle libre n'est donc pour rien dans la chose.

Il était intéressant de savoir comment se comportaient à cet égard d'autres dérivés de l'acide salicylique: c'est ce que fit le D^r Impens de Bruxelles. Ses recherches portèrent sur deux autres dérivés: l'acide éthylecarbosalicylique et l'acide méthylecarbosalicylique.



Ces deux acides sont moins caustiques que l'acide salicylique ; ils sont toutefois plus irritants que l'aspirine, comme il put s'en convaincre par quelques essais sur les nageoires de poissons. Leurs sels alcalins sont bien cristallisés et de goût non désagréable.

Restait à savoir avec quelle facilité ils se décomposeraient dans les milieux alcalins de l'organisme, et avec quelle rapidité ils dégageraient leur acide salicylique. C'est là en effet un point capital.

Une solution de $0^{\text{gr}},5$ d'éthylecarbosalicylate de sodium dans 25 centigrammes d'une solution de CO^3Na^2 à 1 pour 100, après un séjour de trente minutes dans une étuve à 37° , ne présenta, avec le Fe^3Cl^6 , qu'une très faible réaction d'acide salicylique ; la presque totalité du sel était intacte et précipitée sous forme de combinaison ferrique peu soluble ; au bout de soixante minutes, la réaction salicylique fut plus intense ; mais la plus grande partie du produit n'était pas encore saponifiée. Même après quinze heures de réaction, la décomposition n'était pas encore complète. Un essai analogue avec l'acide méthylecarbosalicylique donna les mêmes résultats. En présence de cette lenteur à la saponification, le D^r Impens eut l'idée de calculer la valeur de la constante de décomposition K de ces combinaisons. Il trouva que cette constante pour l'acide méthylecarbosalicylique est de 0,01304 à 0,01290. Nous avons vu que pour l'aspirine elle était de 0,0250, à peu près le double.

A l'encontre de l'aspirine, les acides alkylecarbosalicyliques ne se décomposent pas complètement dans l'organisme. Un lapin de 2,560 grammes reçut 1 gramme de

l'une de ces combinaisons à 9 heures et demie. A 11 heures, l'urine présenta une réaction violette intense avec le Fe^3Cl^6 . Une partie du produit avait donc certes libéré son acide salicylique; toutefois le chlorure ferrique avait provoqué un gros précipité dans l'urine; celui-ci filtré et bouilli avec une lessive de NaOH , puis de nouveau filtré et neutralisé, donna une forte réaction d'acide salicylique. Il était évident qu'une quantité assez considérable de l'acide alkylecarbosalicylique était passée telle quelle dans l'urine, et avait été précipitée par le fer, en même temps que les phosphates. L'urine recueillie à 5 heures du soir et celle de la nuit donnèrent semblable résultat.

Chez l'homme, vingt-cinq minutes après ingestion de 0^{gr},5 de substance, l'urine présenta déjà une faible réaction violette avec le fer; celle-ci alla en s'accroissant jusqu'à 6 heures après l'ingestion; l'urine obtenue à ce moment donna avec le chlorure ferrique, après neutralisation, un précipité assez considérable, qui, traité comme précédemment, montra une forte réaction d'acide salicylique. Il est donc certain qu'une bonne partie de l'acide alkylecarbosalicylique ingéré traverse l'organisme sans altération.

Il suffit, par conséquent, que la constante K tombe de 0,0250 à 0,01304, pour que la saponification d'un produit devienne incomplète dans le milieu alcalin du sang et des tissus. C'est là une constatation très intéressante.

Si la difficulté avec laquelle les acides alkylecarbosalicyliques se décomposent les rend déjà peu recommandables comme succédanés de l'acide salicylique, leur influence nocive sur l'appareil cardiaque doit les faire rejeter à coup sûr.

Deux grenouilles de même poids reçurent en injection hypodermique chacune 5 centigrammes, l'une de méthylecarbosalicylate de sodium, l'autre du dérivé éthylé. Au bout de cinq minutes, elles ne pouvaient plus se relever, une fois renversées sur le dos.

L'appareil de Williams permet de se rendre compte d'une façon plus nette de l'action toxique de ces deux dérivés. Il montra que le travail du cœur est réduit d'une façon assez sensible par le méthylecarbosalicylate de sodium : la force reste la même ; le volume du pouls par contre est nettement diminué. L'éthylecarbosalicylate de sodium réduit de même le travail du cœur, en diminuant la force aussi bien que le volume de chaque pulsation.

Il ne peut donc pas être question de se servir des acides méthyle et éthylecarbosalicylique comme succédanés de l'acide salicylique ; leurs propriétés sont exactement la contre-partie de celles qui constituent précisément l'avantage et la valeur de l'aspirine : décomposition facile, libération rapide de l'acide salicylique actif, influence favorable sur l'appareil cardiaque.

Nous avons vu d'autre part que l'aspirine se distingue du salicylate de sodium, avant la résorption, par un goût agréablement astringent acide, ainsi que par son action beaucoup moins irritante sur les parois de l'estomac. La décomposition insignifiante de l'aspirine dans le suc gastrique contribue pour une large part à l'existence de cette propriété avantageuse. Après résorption, nous voyons l'acide aspirique agir sur le système nerveux d'une façon beaucoup moins brusque que l'acide salicylique ; le groupement acétylique, en effet, n'est séparé de la molécule,

dans le milieu alcalin du sang et des tissus, que d'une manière toute graduelle.

Enfin le point le plus important se trouve être l'influence favorable de l'acide aspirique sur le cœur. Nous avons observé qu'à concentration équimoléculaire, l'acide salicylique réduisait le travail du cœur, tandis que l'acide aspirique tendait plutôt à l'élever.

DES EFFETS THÉRAPEUTIQUES DE L'ASPIRINE

Les résultats que nous venons d'énumérer concernant les recherches pharmacologiques sur l'aspirine sont pleinement confirmés par la pratique médicale. Partout où l'aspirine fut étudiée, en Allemagne, en Autriche, en Angleterre, en Amérique, elle s'affirma comme un spécifique du rhumatisme, au même titre que le salicylate de soude dont, en outre, elle n'a pas les inconvénients.

Nous rapporterons les observations d'un assez grand nombre de cliniciens et nous verrons que leurs conclusions sont identiques.

WOHLGEMUTH a expérimenté l'aspirine dans dix cas, dont deux surtout intéressants. Dans ces deux cas il s'agissait de rhumatisme articulaire aigu chez des malades ayant été traités sans résultat par l'acide salicylique et l'antipyrine. Dans les huit autres cas, le rhumatisme articulaire et les douleurs rhumatismales étaient sous la dépendance d'autres affections (scarlatine, diphtérie, angine). A chacun de ces malades il ordonna l'aspirine à la dose de 1 gramme trois fois par jour ; le succès fut complet et il n'observa jamais d'effet secondaire fâcheux. Il en conclut que l'aspirine dépasse en valeur le salicylate de soude, parce qu'à pouvoir thérapeutique égal, elle ne provoque

pas d'effets secondaires désagréables, malaises gastriques, perte d'appétit, etc.

Le Dr WITTHAUER, médecin de l'Institut des diaconesses à Halle, a prescrit dans le courant de l'année 1899 à peu près 1 kilogramme $1/2$ d'aspirine à plus de 50 malades et il fait remarquer que pas un seul d'entre eux ne s'en est plaint d'une façon quelconque. Les malades prennent en général le remède avec facilité et sans dégoût.

Witthauer expérimenta l'aspirine dans toutes les affections qui sont habituellement traitées par le salicylate de soude, particulièrement dans le rhumatisme articulaire et musculaire, dans la pleurésie sèche et exsudative. « L'effet, dit-il, fut au moins équivalent à celui du salicylate de soude, quelquefois même j'obtins un bon résultat là où le salicylate n'avait rien donné. Il m'a semblé que dans la goutte l'effet de l'aspirine était incontestablement supérieur à celui du salicylate. J'ai toujours observé après l'administration de l'aspirine une chute rapide de la température, la cessation des douleurs et du gonflement articulaire. Un seul malade, très anémique, se plaignit durant un jour d'un léger bourdonnement d'oreilles. Chez aucun autre on n'observa ce symptôme désagréable ».

Il résulte des observations cliniques recueillies par Witthauer que l'aspirine n'exerça jamais aucune influence fâcheuse ni sur le cœur ni sur l'estomac, même dans les cas les plus graves. Un phénomène étonnant est la conservation parfaite de l'appétit même chez les malades qui se voyaient forcés de continuer très longtemps l'usage de l'aspirine.

Le D^r LENGYEL de Budapest cite deux cas en détail où il eut l'occasion d'apprécier la valeur de l'aspirine. Il insiste surtout sur ce fait que les fonctions du cœur sont régularisées, alors que l'acide salicylique donné à hautes doses pendant longtemps n'est pas précisément favorable au cœur, surtout dans l'endocardite et la myocardite où l'activité cardiaque est quelquefois au-dessous de la normale. Dans les deux cas cités par Lengyel, le cœur était devenu si faible à la suite de l'administration du salicylate de soude qu'on se demandait pendant quelque temps s'il y avait chance d'amélioration. Après l'administration de l'aspirine, le travail cardiaque devint bon et s'affermi. De plus l'appétit qui était diminué pendant la cure par le salicylate de soude s'améliora rapidement après qu'on lui eut substitué l'aspirine. On ne constata jamais ni bourdonnements d'oreilles ni pesanteur d'estomac.

Le D^r MANASSE employa avec avantage l'aspirine dans douze cas de rhumatisme articulaire aigu et de rhumatisme chronique. Les douleurs, le gonflement et la fièvre rétrocédèrent rapidement dans les cas de rhumatisme aigu sous l'influence du médicament. Dans les cas chroniques et récidivants, on put constater une rapide amélioration et bientôt la cessation complète des douleurs.

Les observations rapportées par le D^r HABERMANN de Wismar ne sont pas moins concluantes. Ayant traité plusieurs cas de rhumatisme articulaire aigu par l'aspirine, il vit les douleurs s'atténuer rapidement ou même cesser, la fièvre tomber, l'enflure et les taches purpurines disparaître après l'administration de 1 ou 2 grammes d'aspirine.; dans un cas l'aspirine réussit alors que l'acide

salicylique, donné pendant cinq jours consécutifs, avait échoué. Dans des cas chroniques, il donna pendant longtemps l'aspirine à la dose de 1 gramme seulement soir et matin ; dès le premier jour les douleurs furent adoucies ou disparurent ; la soirée et la nuit se passèrent tranquillement et le sommeil ne fut pas troublé. Même chez les vieux goutteux, cette influence fut encore très remarquable. Il n'observa jamais ni troubles digestifs, ni malaises d'aucune sorte.

Le P^r GRAWITZ rapporte plusieurs observations très intéressantes. Chez trois malades qui, à la suite de fortes doses de salicylate, avaient eu de l'albumine et dont l'urine contenait des cylindres et des cellules épithéliales du rein, on observe après deux jours de traitement par l'aspirine une disparition complète de l'albumine.

Chez six malades atteints de rhumatisme articulaire chronique et chez un autre atteint d'arthrite gonococcique, les douleurs et l'enflure des articulations furent très rapidement et très favorablement influencées par l'aspirine (3 grammes pro die).

L'aspirine trouve une autre indication dans les symptômes nerveux de l'influenza. Les douleurs de tête et les différents malaises sont calmés avec 1 ou 2 grammes d'aspirine sans le moindre effet secondaire fâcheux. Et le P^r Grawitz ajoute que l'aspirine lui rendit les plus grands services durant la grave épidémie d'influenza qui sévit à Charlottenbourg.

Le D^r KETLY de Budapest traita par l'aspirine 12 cas de polyarthrite aiguë et 6 cas de douleurs rhumatismales. Le résultat fut remarquable dans tous les cas. L'endocar-

dite ne compliqua jamais la maladie et, dans aucun cas, il n'y eut d'effet secondaire désagréable. L'action de l'aspirine se faisait sentir une demi-heure au plus après son administration, sous forme d'une abondante transpiration, toujours plus forte que celle provoquée par le salicylate de soude. Le Dr Ketly cite le cas d'un de ses malades atteint de polyarthrite qui a absorbé 3 grammes par jour d'aspirine pendant 4 mois sans que son estomac s'en ressentît le moins du monde. Dans ces cas de polyarthrite l'aspirine, comme le salicylate de soude, agit d'autant plus énergiquement et plus vite qu'elle est donnée non pas à de longs intervalles, mais au contraire à doses concentrées et le soir d'heure en heure. Employée de la même façon dans 8 cas de douleurs rhumatismales, l'aspirine donna les mêmes résultats.

Le Dr SCHELLSCHMIDT de Louisville fit prendre l'aspirine à un grand nombre de rhumatisants. Il vante la rapidité de son action et son innocuité à l'égard des voies digestives.

Dans un cas rapporté par le Dr FRIEDEBERG de Magdebourg, l'aspirine réussit, alors que l'acide salicylique, la salipyrine et le salol avaient successivement échoué. Friedeberg confirme les bons effets de l'aspirine dans certaines névralgies (sciatique surtout) et dans le traitement de la pleurésie exsudative.

Le Dr FLOECKINGER de La Grange (Texas) administra l'aspirine à 17 rhumatisants. Une seule fois il observa des bourdonnements d'oreilles chez un jeune fille de seize ans souffrant d'une pleurésie sèche. Dans un cas de cancer avancé de l'estomac, il prescrivit l'aspirine trois fois par

jour à la dose de 1 gramme chaque fois. Dans le suc gastrique retiré une heure après l'administration du médicament, une réaction fut obtenue par le chlorure de fer en solution, montrant ainsi que l'acide salicylique avait été libéré dans l'estomac. Le second jour, après l'absorption totale de 7 grammes, des troubles gastriques, douleur à l'épigastre, nausées, etc., se développèrent, troubles qui disparurent après un lavage de l'estomac. Fløeckinger recommande de ne pas administrer l'aspirine dans des cas semblables ; car par suite de l'acidité ou superacidité qui règne alors dans l'estomac, l'aspirine subit une décomposition partielle.

Le Dr ROELIG de Nuremberg a traité par l'aspirine 31 cas d'affections nerveuses et rhumatismales différentes. « Nous possédons, dit-il, dans l'aspirine, une médication qui agit promptement et sûrement dans toutes les affections rhumatismales, elle adoucit les douleurs, fait disparaître l'enflure et la fièvre, et possède, en un mot, toutes les remarquables propriétés des salicylates sans en avoir aucun des effets secondaires désagréables. »

Le Dr Otto LEHMANN de Charlottenbourg a trouvé dans l'aspirine un bon analgésique : « Bien des fois, dit-il, les malades qui s'étaient plaints de leurs douleurs et n'avaient pu trouver aucun repos pendant la nuit, me témoignèrent leur satisfaction et me déclarèrent qu'une heure après la première dose d'un gramme d'aspirine, les douleurs avaient cessé et le sommeil était venu rapidement. Dans différents cas de sciatique et de névralgie occipitale, cette action de l'aspirine s'est fait sentir grandement, mais le cas le plus brillant est celui d'une névralgie typi-

que intra-orbitale qui chaque jour se déclarait à 11 heures du matin et durait environ 1 heure et demie. »

Le Dr LUIS SERRATE signale les bons effets de l'aspirine dans les cas de douleurs rhumatismales générales avec état typhique. Dans ces cas, 10 grammes d'aspirine suffisent pour provoquer un abaissement sensible de la température et une diminution des douleurs. Le médicament se montra étonnamment efficace dans la fièvre gastrique et le typhus bénin. Avec une simple dose de 1 gramme toutes les 6 heures, la sensation de brûlure de l'estomac disparaissait, ainsi que tous les malaises subséquents et les douleurs de tête. La digestion s'améliorait, la diarrhée s'amendait, la fièvre décroissait, l'appétit augmentait, et en général après 8 jours les malades pouvaient quitter le lit. L'auteur remarqua tout particulièrement que l'aspirine, à l'encontre des préparations salicylées, n'amoindrisait pas la pression sanguine et n'attaquait pas les centres nerveux. Dans les cas de typhus grave, l'aspirine réussit à abaisser rapidement la température sans qu'il y ait eu à craindre les dangers que provoque l'emploi de la quinine. Dans les cas les plus graves, l'aspirine fut administrée en lavements selon la formule suivante :

Aspirine.. . . .	10 grammes.
Alcool.	q. s. pour dissoudre.
Eau froide. . . .	125 grammes.
Glycérine stérilisée.	10 grammes.

On a traité également en Espagne, avec succès, un grand nombre de fièvres gastro-intestinales avec complications très douloureuses, et l'auteur croit posséder dans l'aspirine un médicament des plus sûrs contre toutes les maladies intestinales infectieuses.

Le D^r GOLDBERG et le D^r WEIL relatent une intéressante et nouvelle indication de l'aspirine. Cette nouvelle indication, concerne le carcinome utérin, le cancer du rectum, le tabes et la névralgie de la cinquième paire. Dans les premiers cas, on employait la morphine et autres agents calmants en piqûres. L'aspirine, employée comme dernière planche de salut, donna dès les premières doses de surprenants résultats. Deux prises de 1 gramme en 24 heures réussirent à rendre supportables les douleurs d'un malade qui souffrait depuis trois mois d'une façon intolérable d'un cancer utérin. L'aspirine eut aussi une action calmante sensible, bien que moins éclatante, dans un cas de cancer du rectum, car, là, son effet dut être renforcé par la morphine. Par contre, on obtint des résultats absolument remarquables dans un cas de tabes dorsalis à la suite de douleurs terribles à fleur de peau : le malade passait des nuits entières sans sommeil et tous les remèdes n'avaient pu réussir à diminuer l'intensité des douleurs. Après une dose de 1 gramme d'aspirine, les douleurs disparurent complètement en 10 à 15 minutes.

Le dernier cas mentionné par Weil n'est autre qu'une névralgie du trijumeau dont la cause n'était pas exactement connue, et qui avait vraisemblablement une origine rhumatismale. Les douleurs furent apaisées par une simple dose de 1 gramme d'aspirine et l'emploi de ce remède par la suite rendit leur réapparition de plus en plus rare.

Enfin, M. le D^r L. RÉNON vient de signaler, à la *Société médicale des Hôpitaux*, dans sa séance du 22 juin, une nouvelle indication de l'aspirine. M. Renon a mis à profit les propriétés antipyrétiques de l'aspirine contre la

fièvre habituellement si tenace des tuberculeux. Il administra le médicament à doses variant entre 1 et 3 grammes. Dans les trois quarts des cas, l'effet antipyrétique a été immédiat, avec une baisse de un, deux et même trois degrés de température dans l'après-midi ; très rarement, l'abaissement thermique ne s'est produit que le lendemain. Quand on supprimait l'aspirine, la température remontait presque toujours aux degrés élevés qu'elle marquait avant l'emploi de ce produit.

M. Rénon se demande si cette action antipyrétique de l'aspirine peut être utilisée en thérapeutique. Le grand inconvénient, en effet, de l'aspirine réside dans les transpirations abondantes qu'elle provoque ; il en résulte un affaiblissement temporaire qui doit être pris en considération. Par contre, certains malades ont éprouvé un réel bien-être du fait de la cessation de la fièvre, une fois la période de transpiration passée. Chez tous, l'appétit s'est maintenu, et il est même devenu meilleur chez quelques-uns ; la tolérance gastrique a été absolue. En un mot, et c'est la conclusion de M. Rénon, l'état des malades, après cette médication, s'est montré peut-être un peu moins précaire qu'auparavant.

Nous avons expérimenté l'aspirine surtout chez les rhumatisants aigus ou affectés de poussées aiguës de rhumatisme chronique : nous n'avons eu à enregistrer que des succès. Nous prescrivons le médicament à la dose de 1 gramme 4 à 5 fois par jour, soit en cachets, soit mélangé à 3 ou 4 fois son poids de sucre, dans un peu d'eau, sous forme de limonade. L'aspirine n'est soluble dans l'eau que par l'addition d'un peu d'alcool ; aussi

est-il préférable de ne pas le donner sous cette forme. Presque toujours elle fut prise par nos malades sans répugnance grâce à la saveur agréable et légèrement acide dont elle est douée.

Avec tous les auteurs que nous venons de citer nous pouvons dire que son action fut en général rapide et très marquée. Elle porta principalement sur les douleurs, sur le gonflement des articulations et la température.

Dès le premier jour les douleurs sont considérablement atténuées et la fièvre est abaissée ; en même temps les fluxions articulaires diminuent.

Nous n'avons jamais observé ni troubles gastriques, ni bourdonnements d'oreille, ni, en général, aucun des effets secondaires, qui, trop souvent, suivent l'administration du salicylate de soude.

Nous devons cependant signaler un léger inconvénient relatif à l'emploi de l'aspirine. L'ingestion du médicament est suivie de sueurs profuses qui laissent assez souvent après elles de la fatigue et de l'épuisement.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (personnelle).

Rhumatisme articulaire aigu traité par l'aspirine.

J..., Joseph, tonnelier, âgé de 21 ans, entre à l'hôpital le 12 avril. Depuis 8 jours il souffrait de douleurs articulaires généralisées avec température fébrile. Toutes les petites jointures sont prises, ainsi que les coudes et les épaules; les mains sont œdématisées. Le malade est immobilisé dans son lit par suite de douleurs très vives. Sueurs profuses. En raison de la tuméfaction de la rate dont les dimensions atteignent 16/22 centimètres, on porte le diagnostic de *fièvre rhumatismale*. La température est de 38°,5 dans l'aisselle. Le cœur est normal.

Le lendemain 13 avril, on administre au malade 3 grammes d'aspirine; la température, qui était de 38°,3, tombe à 37° et s'y maintient; les douleurs sont calmées d'une façon sensible.

Le 14, nouvelle poussée rhumatismale dans les genoux; 4 grammes d'aspirine ramènent la température à la normale; les fluxions articulaires et les douleurs s'atténuent. On continue d'administrer l'aspirine à la dose de 4 grammes pendant cinq jours.

Le lendemain de la suppression, 21 avril, nouvelle poussée envahissant les genoux, les coudes et les épaules; la température atteint 38°,9 et le 22 elle dépasse 39°. Le 24, on donne de nouveau au malade 4 grammes d'aspirine et on continue cette dose les jours suivants. La température baisse progressivement et arrive à la normale le 30 avril.

OBSERVATION II (personnelle).

Rhumatisme aigu ; aspirine.

P... Flore, âgée de 19 ans, domestique, entre à l'hôpital le 25 mars 1900. L'auscultation révèle un souffle mitral résultant d'une attaque antérieure de rhumatisme articulaire aigu. Le jour de son entrée la malade accuse des douleurs très vives dans toutes ses articulations. — Température : 38°,4. Pâleur du visage. Sueurs profuses. Tuméfaction de la rate. On prescrit en même temps 3 grammes d'aspirine et 2 grammes d'iodure de potassium et cette dose est continuée les jours suivants. Le 29 mars, la température est redescendue à la normale, mais les jointures sont toujours douloureuses. On supprime progressivement l'aspirine IK et KBr sont continués..

Le 27 avril, la malade présente les symptômes d'une angine pultacée. La déglutition est difficile, la douleur vive ; les amygdales sont rouges et volumineuses, recouvertes de concrétions blanchâtres ; la température atteint 37°,8.

Le lendemain, 28 avril, fluxion articulaire généralisée ; la fièvre atteint 39°,4. On donne à la malade 3 grammes, puis les jours suivants 4 grammes d'aspirine. Le 2 mai, la fièvre tombe ; la température redevient normale et les fluxions articulaires disparaissent.

OBSERVATION III (personnelle).

Rhumatisme aigu ; aspirine.

Le 30 juillet 1900, nous sommes appelé auprès d'H... Émilie, âgée de 20 ans, couturière à Saint-Amand-en-Puisaye. Cette jeune fille, jusqu'ici bien portante, a été prise la veille de douleurs très vives qui l'ont obligée à s'aliter. Ces douleurs ont débuté dans l'épaule droite et ont envahi successivement toutes les articulations du membre supérieur droit. Le poignet, la main

et les doigts sont cedématiés. Le visage est pâle, la transpiration abondante. Le cœur est normal. La température prise dans l'aisselle est de 38°,6. Nous prescrivons 3 grammes d'aspirine à prendre dans la journée; régime lacté. Le lendemain 31 juillet, la malade nous déclare spontanément qu'elle se sent mieux. La nuit a été bonne; les douleurs sont très atténuées; le gonflement du poignet et de la main a sensiblement diminué. La température est tombée à 37°,1. Nouvelle dose de 3 grammes d'aspirine.

Le 1^{er} août, les douleurs ont disparu; la température reste à 37°. Un peu de gonflement persiste encore. La dose d'aspirine est abaissée à 1 gramme.

Le 2 août, nouvelle poussée rhumatismale dans le genou et le pied gauche. La nuit a été agitée. Le cœur reste normal. La température dans l'aisselle est remontée à 38°. La malade prend de nouveau 3 grammes d'aspirine. Le 3 août, disparition presque complète des douleurs. Température 37°. L'aspirine est continuée 3 jours encore: la température reste normale et la guérison est complète. La malade n'a ressenti aucun trouble gastrique, elle n'a pas eu de bourdonnement d'oreilles.

Nous avons vu un quatrième malade affecté de rhumatisme aigu franc (*fièvre rhumatismale*), et chez qui l'effet de l'aspirine fut tout à fait satisfaisant.

A côté de la fièvre rhumatismale se place en clinique une affection à analogies symptomatiques, mais de nature et de pronostic bien différents, c'est le rhumatisme sub-aigu, poussée aiguë de rhumatisme chronique, polyarthrite herpétique aiguë ou subaiguë. La douleur ici cède habituellement au salicylate de soude; il était intéressant de rechercher s'il en serait de même pour l'aspirine. Voici à ce sujet l'observation que nous pouvons faire valoir:

OBSERVATION IV (personnelle).

Poussée fébrile de rhumatisme chronique. Traitement par l'aspirine. Disparition plus rapide des douleurs que lors des attaques antérieures.

G... Gaston, garçon de salle, âgé de 38 ans, entre salle Saint-Dominique, le 14 mars 1900.

Antécédents héréditaires. — Père hémiplegique (artériosclérose probable). Mère bien portante. Une sœur variqueuse.

Lui-même n'a pas fait d'autre maladie que celle dont une manifestation nouvelle l'amène aujourd'hui à l'hôpital. *C'est sa septième poussée de rhumatisme subaigu.* La première remonte à quinze ans. Il a été soigné dans différents hôpitaux et, à chaque poussée, il est resté environ cinq semaines sans sortir. Outre ces sept grandes attaques, il a éprouvé un nombre considérable de petites poussées articulaires. On a employé chez lui tous les médicaments usuels. Lui-même s'administre couramment de l'antipyrine. C'est, dit cet homme qui s'observe très bien, le médicament qui lui réussit le mieux.

Homme maigre, assez bien musclé. Blépharite ciliaire, calvitie complète.

Tuméfaction douloureuse de toutes les grandes jointures des membres, et de quelques jointures des mains. Traces de rhumatisme antérieur, ostéophytes. Rien au cœur ni dans les urines. Sueurs médiocrement abondantes. Rate de dimensions normales. Température à l'entrée 38°,6.

Le lendemain matin, la température se maintient au même chiffre.

Le malade réclame de l'antipyrine. On lui propose de le traiter par l'aspirine, et il accepte cette substitution non sans quelque répugnance.

3^{sr},50 d'aspirine.

Le troisième jour depuis l'entrée, avant l'administration de

la seconde dose d'aspirine, la température est abaissée à $37^{\circ},8$. Le quatrième jour elle est à $36^{\circ},8$ dans l'aisselle, et, depuis, ne s'est plus élevée au-dessus de $37^{\circ},4$. L'aspirine a été continuée sans interruption à la même dose pendant douze jours, sans aucun inconvénient.

Le malade ne se souvient pas d'avoir été soulagé aussi vite ni aussi complètement, même avec des doses massives d'antipyrine.

CONCLUSIONS

Dans trois chapitres nous avons examiné les propriétés physiques, chimiques, les effets physiologiques et thérapeutiques de l'aspirine. Nous allons résumer rapidement.

1° L'aspirine est une combinaison de l'acide acétique avec l'acide salicylique. Elle est fusible à 135°, très peu soluble dans l'eau qui n'en dissout que 1 pour 100 à 37°, très soluble dans l'alcool. Sa solution ne donne pas de coloration bleue en présence du perchlorure de fer. Ce composé, assez stable, ne se dissocie que très faiblement dans un milieu acide; il se décompose au contraire rapidement dans un milieu alcalin, en mettant en liberté de l'acide salicylique.

2° Dans l'organisme, l'aspirine se décompose très rapidement et 20 minutes environ après absorption de 1 gramme l'urine donne déjà avec le perchlorure de fer la réaction violette caractéristique de l'acide salicylique. Elle s'élimine plus lentement que le salicylate de soude et la durée de son élimination est plus longue et plus intense par la synovie que par l'urine.

L'aspirine est un médicament de premier ordre. Dans le rhumatisme articulaire aigu franc, son action est rapide et pour ainsi dire infaillible; c'est un véritable spécifique. Il présente sur le salicylate de soude l'avantage d'être bien toléré.

Dans les affections rhumatismales chroniques, dans la goutte, son action est moins sûre, mais cependant très marquée encore. Il a donné de bons résultats dans certains cas de névralgies tenaces, névralgie sciatique, névralgie du trijumeau. Enfin quelques auteurs l'ont employé avec succès dans le tabes, le carcinome utérin, le cancer du rectum.

Vu :

Le président de thèse,
LANDOUZY.

Vu :

Le doyen,
P. BROUARDEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- LENGYEL. — *Die Heilkunde*, Heft. II. August 1899.
- WOHLGEMUTH. — *Therap. Monatsh.*, 5/99.
- DRESER. — Pharmakologisches über Aspirin. *Archiv. f. d. ges. Physiologie*, Bd. 76, 1899.
- WOLFFBERG. — *Wochenschr. f. Therap. ü. Hygiene d. Auges.*, n° 47. August 1899.
- SCHMEICHLER. — *Wiener med. Wochenschrift*, n° 38, sept. 1899.
- GOLDBERG. — *Deutsche med. Zeitung*, 1900, n° 20.
- HABERMANN. — *Deutsche Medicin Wochenschrift*, n° 9.
- LUIS SERRATE. — *Los nuevos remedios*, 20/1899.
- WEIL. — *Allgg. Med. Centralzeitung*, n° 4, 1900.
- WITTHAUER. — *Heilkunde*, 7/99.
- MEIER. — *The American Therapist*, décembre 1899.
- GRAWITZ. — *Deutschen Aerzte Zeitung*, 6-15 mars 1900.
- LEHMANN. — *Therapie der Gegenwart*, april 1900.
- FLOECKINGER. — *The Medical News*, 18 nov. 1899.
- ROELIG. — *Deutsche Medicin Wochenschrift*, n° 5, 1900.
- RUHEMANN. — *Therapie der Gegenwart*, mars 1900.
- FRIEDEBERG. — *Centralblatt für innere Medicin*, n° 15, 1900.
- SCHELLSCHMIDT. — *The New-Albany Medical Herald*, vol. XX, Févr. 1900.
- MANASSE. — *Therapeutische Monatshefte*, mai 1900.
- LADISLAUS KETLY. — *Die Heilkunde*, Heft. I, octobre 1899.
- FILIPPI. — *La Clinica Moderna*, n° 7, 14/2/1900.



CHARTRES. — IMPRIMERIE DURAND, RUE FULBERT.